



2014年5月7日放送

「2013-2014年のインフルエンザ感染症の総括」

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班顧問
池松 秀之

はじめに

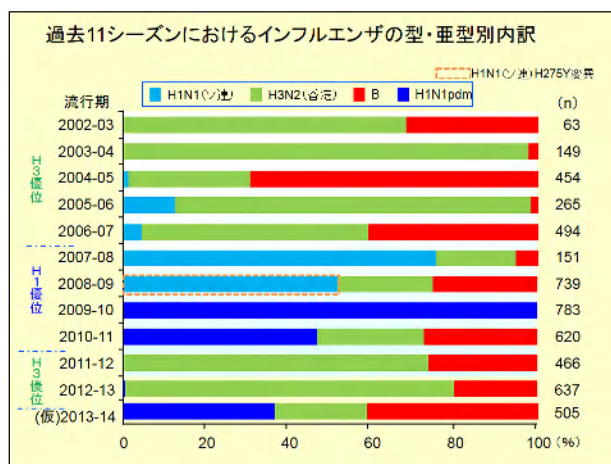
インフルエンザは毎年流行しますが、その様式は毎年異なっています。インフルエンザに罹患する患者さんの数は毎年異なり、また流行するウイルスの型や亜型が変化します。インフルエンザウイルスはオルソミクソウイルス属に分類される RNA ウイルスで、ヒトでは A 型、B 型、C 型の感染がみられますが、C 型は軽症で臨床的にはあまり注目されていません。A 型はウイルス表面の 2 つの主要な蛋白である赤血球凝集素 (HA) とノイラミニダーゼ (NA) の血清型が、HA は 16 種類、NA は 9 種類あり、その組み合わせから理論的に 144 種類の亜型が存在することになります。B 型はビクトリア系と山形系の 2 系統に分類されていますが亜型は存在しません。

従来、季節性のインフルエンザとして A (H1N1) (ソ連) 型、A (H3N2) (香港) 型、B 型が流行していましたが、2009 年 H1N1pdm09 が出現し、WHO よりパンデミックが宣言され、日本でも 2009 年 11 月をピークに大きな流行となりました。翌 2010-11 年シーズンには、H1N1pdm09 の流行とともに、A (H3N2) と B の流行がみられました。その翌年の 2011-12 年流行期には H1N1pdm09 は国内からほぼ姿を消して、A 型は、A (H3N2) の単独流行となるなど、流行の様式はこの数年めまぐるしく変化しています。

2013-14 年シーズンの大きな特徴

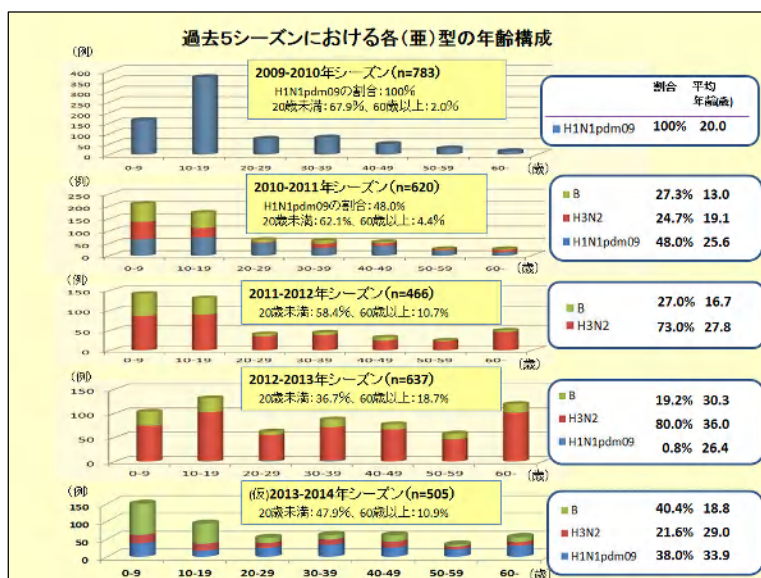
現在ほぼ流行が終息した 2013-14 年シーズンの大きな特徴は、A (H1N1) pdm09 型が再び流行の中で大きな割合を占めるようになったことです。現在行っている調査では、全症例 350 例中、A 型が 241 例、B 型が 109 例で、亜型判定出来た 220 例の A 型株の亜型内訳は、A (H1N1) pdm09 が 157 例、A (H3N2) が 53 例、A (H1N1) pdm09 と A (H3N2) の混合が 2 例となっています。A (H1N1) pdm09 の割合が A 型の 7 割を占めています。A (H1N1) pdm09 が何故再び流行するようになったのかはわかっていません。2013/14 年シーズン前であ

る 2013 年度の年齢別インフルエンザ抗体保有状況が国立感染症研究所から発表されていますが、その成績では 2011 年度および 2012 年度と比較して特に抗体保有率が低下してはいませんでした。2013-14 年シーズンに A(H1N1)pdm09 が再び流行した理由として抗体価の低下ということでは説明できません。A(H1N1)pdm09 ウイルスの抗原性の変化があった可能性があります。この点については今後ウイルスの塩基配列が多数解析されると明らかになってくると思われます。



B型に関しては、2012-13年シーズンから山形系とビクトリア系の両者の流行がみられています。2013-14年シーズンも山形系とビクトリア系の両者の流行がみられ、山形系の割合が高くなっています。このような状況からワクチンに関して、山形系とビクトリア系の両者を用いるべきではないかと考えられ、海外ではB型ワクチン株として山形系とビクトリア系の両者をいれた4価のワクチンも使用されるようになって来ています。日本でも近い将来に4価のインフルエンザワクチンが使用されるようになるかもしれません。

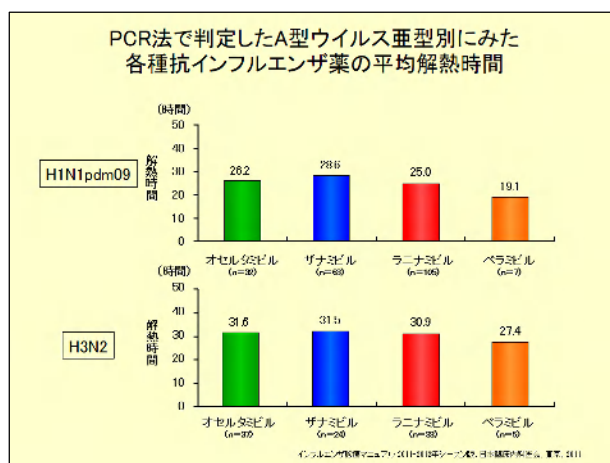
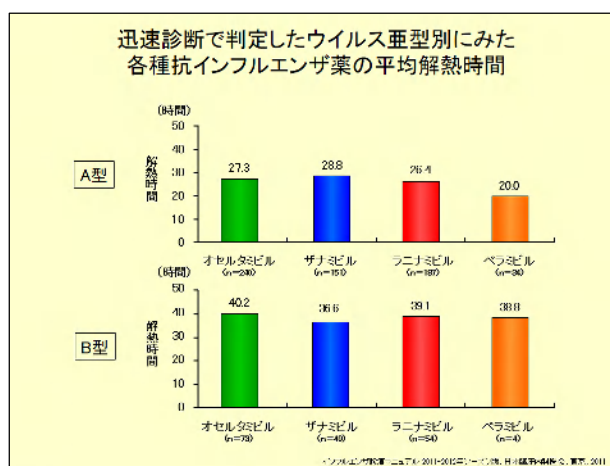
日本ではインフルエンザに関して入院サーベイランスが行われるようになり、重症者の発生状況が把握できるようになっています。その成績では、過去2年間と比較して2013-14年シーズンは入院患者全体の数も減少していますが、60歳以上の年齢層での減少が著明です。これは過去2シーズンはA(H3N2)が主体であったが2013-14年シーズンはA(H1N1)pdm09が多かった事と関連していると思われます。一方15歳以下の年齢層では入院患者の減少はみられておらず、A(H1N1)pdm09による重症例は低年齢層に多かったと思われます。



抗インフルエンザ薬治療

日本ではインフルエンザと診断した場合、抗インフルエンザ薬による治療が一般的です。日本で使用可能な抗インフルエンザ薬は、アマンタジン（商品名：シンメトレル等）とノイラミニダーゼ阻害薬（NAI）が4剤あります。アマンタジンは、AH3N2型で耐性ウイルスが高頻度で検出されるようになったことと、H1N1pdm09はアマンタジン耐性であったため、現時点で治療には推奨されません。使用されるのは、NAIで、ザナミビル水和物（商品名：リレンザ、以下ザナミビル）、オセルタミビルリン酸塩（商品名：タミフル、以下オセルタミビル）ラニナミビルオクタン酸エステル水和物（イナビル、以下ラニナミビル）、ペラミビル水和物（ラピアクタ、以下ペラミビル）、の4剤が使用可能です。

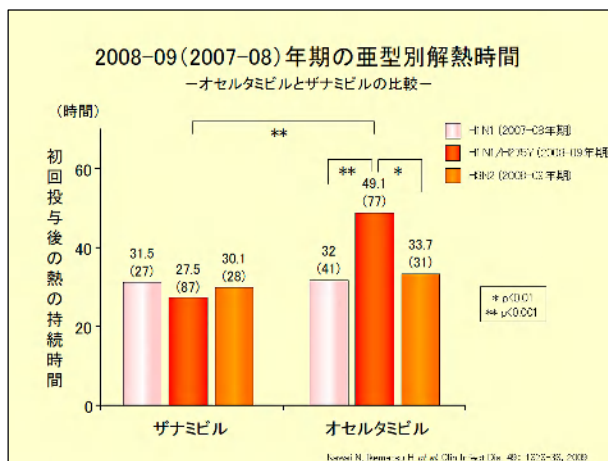
抗インフルエンザ薬が投与された場合、発症から治療開始までの時間にかかわらず、治療開始から30-35時間くらいで解熱します。各NAIの効果は、ウイルスの型や亜型により違いがあります。A型に比較するとB型に対する効果は低い傾向があり、オセルタミビルではH1N1ソ連型とH3N2香港型どちらも治療開始から解熱までの平均時間は30時間前後ですが、B型では内服開始から解熱までが50時間近くかかることが報告されています。同じA型でも、A(H1N1)pdm09とA(H3N2)では解熱時間に違いがみられています。2010-11年シーズンの成績ではA(H1N1)pdm09での解熱時間がA(H3N2)より短いことが観察されています。流行するウイルスの型、亜型により各NAIの効果は、変化すると考えられ、臨床効果に対する継続的なモニタリングも有意義であると思われます。



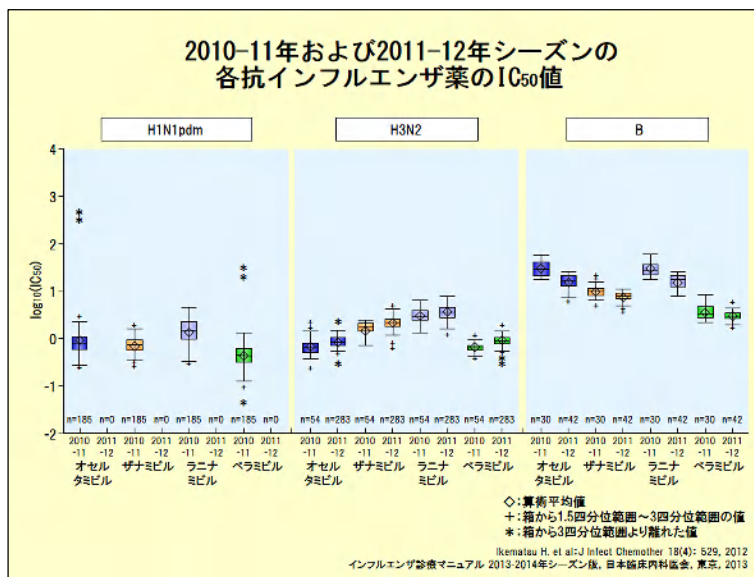
耐性ウイルスの出現

NAIの使用が一般的になることによって、治療後に耐性ウイルスが出現することが心配されていますが、現時点でNAIで治療された患者から耐性ウイルスが出現し、その耐性ウイルスが周囲に感染を拡大させたという報告はありません。しかし、2007年より

AH1N1 ソ連型ウイルスの中に、オセルタミビル耐性となるアミノ酸の変異 H274Y を持つウイルスが出現し、2008-09 年流行期に日本で分離された AH1N1 ソ連型はほぼ 100%このオセルタミビル耐性ウイルスでした。オセルタミビル耐性 A (H1N1) 感染者では、オセルタミビルの初回内服から解熱までの時間の平均は有意に延長していました。薬剤の感受性を評価する



IC50 値の測定の結果から、H274Y 変異による薬剤感受性の低下は A (H1N1)pdm09 ウイルスでもみられる可能性が示唆されています。2010-11 年シーズンに分離された A (H1N1)pdm09 ウイルス 185 株中 2 株にオセルタミビルに対する著しい IC50 値の上昇がみられ、その 2 株には H274Y 変異がみられました。この 2 株ではペラミビルに対する IC50 値の上昇もみられました。H274Y 変異による薬剤感受性の低下は、同様の構造を持つペラミビルにもみられるとされています。一方、ザナミビルやラニナミビルは構造が異なり、薬剤の感受性の低下はみられません。国立感染症研究所が実施しているサーベイランスでは、2014 年 4 月 8 日時点で、A (H1N1)pdm09 1795 株中 84 株 (4.7%) に耐性マーカーとなる H275Y 変異が見られています。地域的には北海道が 39 株と多数を占めていましたが、その他の地域でも検出されており、全国にこの変異株は広がっていると思われます。今後この H274Y を持つ A (H1N1)pdm09 が増加した場合、オセルタミビルやペラミビルの臨床効果が低下する可能性があり、注意が必要と思われます。



NAI の有効性

予防法として現在最も有効と考えられるのがワクチンですが、現在 NAI による予防も可能となっています。予防投与により、ウイルス感染や暴露後の感染発症を防止することが確認されています。しかし、ウイルスに対する免疫は出来ないため、予防効果は使

用期間に限られます。一般的な予防投与は勧められませんが、病院や高齢者施設での患者発生時、周囲へのNAI使用による発症予防効果も認められており、保険適応とはなりませんがNAIによる積極的な予防を推奨する意見もあります。

以前より、新型インフルエンザ出現との関連において、H5N1型トリインフルエンザウイルスのヒトへの感染が注目されています。H5N1のヒトへの感染は1997年香港にて発生し、その後、アジア以外でも確認されています。WHOの報告では、その死亡率58.9%と高率で、心配されていましたが、現在感染者数の増加はみられていません。しかし、最近の研究では、H5N1ウイルスが変異により、ヒト-ヒト感染起こすようになる可能性が指摘する報告もありますので安心はできないようです。

2011年8月以降、2009年に登場したブタ由来のH1N1pdm09とは異なるブタインフルエンザウイルス variant H3N2 (H3N2v) のヒトへの感染が北米で確認されていました。しかし、ブタからのヒトへの感染が主で、現時点で感染者の増加はみられていません。トリインフルエンザA(H7N9)は、2013年2月に初めてヒト感染が確認され、2013年7月20日までに134例の発症が確認されていますが、ほとんどは中国東部の都市部での発生でした。台湾での発生も確認されていますが、それ以降、患者の多発は確認されていません。

これらのウイルス感染患者の報告は日本ではまだありません。これらのウイルスに対してもNAIは有効とされています。感染・発症すれば重症化するケースもあるため、すべての確定患者と疑い患者で治療を行うことが重要であるとされています。さらに発症から48時間が経過していても抗ウイルス薬を使用し、ウイルス量の変化、薬剤耐性などについてモニターすべきとされています。

インフルエンザの流行はこれからも続きます。流行するウイルスは絶えず変化して行くと考えられます。NAIを上手に使用して、流行をコントロールしていくことが求められています。